

1902

J. Schmitz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0042

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. P. Klein

UNTERSUCHUNGEN ZUM BIOLOGISCHEN EFFEKT
VON ZELLEXTRAKTEN (DNS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

JAKOB SCHMITZ

aus Grevenbroich



MAINZ 1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt
Referent: Professor Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent: Professor Dr. P. Klein
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1962

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

HERRN RICH WISSINK

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALT

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Die Beeinflussung eines Leberschadens durch Organextrakte und -Hydrolysate, durch Zellbestandteile oder deren Abbauprodukte

Eigene Versuche

3. Material und Methoden
4. Ergebnisse
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Literatur

I.

EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Bekannt sind - vornehmlich in der Mikrobiologie - die Versuche mit Desoxyribonucleinsäure, die darauf gerichtet sind, genetische Informationen auf Zellen zu übertragen, die die übertragenen Eigenschaften nicht besitzen (Übersicht siehe Gillissen u. Gillissen 23). Diese Möglichkeit wird als Transformation bzw. bei einer indirekten Übertragung mit Phagen-elementen als Vehikel als Transduktion bezeichnet.

Darüber hinaus gibt es aber eine ganze Reihe von Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß bei der Übertragung von Desoxyribonucleinsäure auf eine Empfängerzelle auch noch andere Phänomene in Erscheinung treten können, die man mit Vorbehalt insofern als "unspezifisch" bezeichnen kann, als man damit auch Eigenschaften induzieren oder vorhandene Eigenschaften neutralisieren kann, ohne daß in der Desoxyribonucleinsäure entsprechende Eigenschaften erkennbar gewesen wären, wenn man an die Ausgangszellen von der Desoxyribonucleinsäure denkt.

Dies führte zu der von Schäffer (52) erstmals getroffenen Abgrenzung einer interspezifischen Transformation von einer intraspezifischen Transformation. In diesem Zusammenhang sind auch die Versuche zu sehen, bei denen mit Desoxyribonucleinsäure aus einem sensiblen Stamm die genetisch fixierte Eigenschaft der Resistenz einem sensiblen Stamm induziert werden konnte, dargestellt an einer Erhöhung des Anteils an resistenten Varianten der Population nach einem sehr kurzfristigen Kontakt (Gillissen 22).

Zu erwähnen ist noch, daß durch die Zugabe von Desoxyribonucleinsäure in einem Medium das Wachstum mancher Bakterien, z.B. der Tuberkel-Bakterien, stimuliert wird.

Davon ausgehend war die Frage von Interesse, ob Desoxyribonucleinsäure auch eine Schutzfunktion gegenüber toxischen Einflüssen auf die Zelle oder ein Organ haben kann. In einer Paralleluntersuchung (Pfeifer) wurde der Einfluß von Desoxyribonucleinsäure auf die Atmungsgröße von Organhomogenaten sowie der Einfluß auf eine nach der DNS-Applikation erfolgte Allylalkoholintoxikation festgestellt.

Aufgabe der nachfolgend beschriebenen Versuche war es festzustellen, ob ein Allylalkoholschaden durch nachfolgende Applikation von selbsthergestellten Desoxyribonucleinsäurepräparationen bzw. DNS-Hydrolysaten im Vergleich zu einem Desoxyribonucleinsäure-Na-Salz (Schuchardt) beeinflußt wird.

II.

DIE BEEINFLUSSUNG EINES LEBERSCHADENS DURCH ORGAN-EXTRAKTE UND -HYDROLYSATE, DURCH ZELLBESTANDTEILE ODER DEREN ABBAUPRODUKTE

Da untersucht werden soll, ob Desoxyribonucleinsäure am Beispiel des Allylalkoholschadens einen biologischen Effekt bewirkt, sollen kurz die damit zusammenhängenden Untersuchungen aus der Literatur besprochen werden.

Schon Ende des vergangenen Jahrhunderts (1898) haben Gilbert und Carnot (21) die ersten Versuche unternommen, Lebercirrosen mit intravenös injizierten Leberextrakten zu behandeln. Im Jahre 1931 wies dann v. Bergmann (7) auf die günstige Beeinflussung der Leberextrakte auf Lebererkrankungen hin. Jedoch handelte es sich bei diesen Leberextrakten um antiperniciöse Extrakte, die in der Hauptsache alkohollösliche Substanzen enthielten. Aber erst durch die Entwicklung hochdosierbarer Rohleberextrakte und -Hydrolysate, die auch bei intravenöser Injektion im wesentlichen ohne Nebenwirkungen waren, hat diese Lebertherapie weite Verbreitung und Anerkennung gefunden. Ausgehend von der Vorstellung, daß es sich bei der Lebercirrhose um eine sogenannte Mangelkrankung handelt, d.h. daß ein Mangel an bestimmten Faktoren in der Leber selbst den Übergang von Hepatitis zur Cirrhose bedingen kann, hat man sich gewissermaßen einer Substitutionstheorie in Form einer intravenösen Zufuhr von ungereinigtem Rohleberextrakt, der den nicht näher definierten "Leberparenchymfaktor" enthalten sollte, zugewandt.

Die ersten Versuche in dieser Richtung wurden von Labby und Mitarbeiter 1940 im Rockefeller-Institut durchgeführt. Das von Labby, Shank, Kunkel und Hoagland 1947 (36) veröffentlichte Material zeigte, daß sich durch die Einführung einer langdauernden Behandlung mit Rohleberextrakt ganz neue Möglichkeiten bei der Behandlung von chronischen Lebererkrankungen ergaben. Nach Feststellung der amerikanischen Autoren Morrison 1947 (46), Ralli 1949 (48) ist die therapeutische Wirkung derartiger Extrakte mit statistischen Methoden absolut gesichert, da die Überlebensdauer der über lange Zeit mit Rohleberextrakt behandelten Lebercirrhotiker gegenüber andersartig behandelten erheblich verlängert ist (Ralli behandelte eine Gruppe mit Rohleberextrakt und eine zweite Gruppe mit Vitamin-B-Komplex-Gaben). Es sei darauf verwiesen, daß die amerikanischen Autoren von Rohleberextrakten sprechen. Bei den in Deutschland zur Verfügung stehenden Präparaten handelt es sich strenggenommen nicht um Extrakte, sondern um Hydrolysate (33). Eine ganze Reihe von Autoren haben diese Ergebnisse von Labby und

Mitarbeiter überprüft und im Prinzip bestätigt (+). Allein Broicher (9) hat sich zu dieser Lebertherapie ablehnend geäußert. Nach seinen Berichten konnte ein Progredienz der Krankheit nicht verhindert werden. Das Bluteiweißbild wurde nicht normalisiert. Nach seinen Angaben kam es nur zu einer vorübergehenden Besserung des Allgemeinbefindens. Jedoch könnte man Broicher entgegenhalten, daß er nur ein relativ kleines Krankengut von 15 Fällen beschreibt.

Siede und Walther (57) bemerken richtig, daß viele Mitteilungen über die erzielten Erfolge mit einer Rohleberextrakt-Behandlung oft einer kritischen Betrachtungsweise nicht standhalten. Es ist nämlich zu bedenken, daß viele chronische Leberleiden einen ausgesprochen schubhaften Verlauf nehmen, mit Remissionen, die oft über Jahre andauern können. Erst nach vielen Jahren läßt sich einigermaßen beurteilen, ob ein Stillstand des Leidens oder gar eine Heilung eingetreten ist. Der Wert statistisch gesicherter Unterlagen liegt somit klar auf der Hand. Die Statistiken von Ralli (48) und Morrison (46) wurden schon oben erwähnt.

Siede und Walther (57, 58) verfügen über das größte Material, welches bis heute im deutschsprachigen Raum erschienen ist. Die beiden Autoren messen den einzelnen vorhandenen Rohleberextrakten unterschiedliche Wirkungen bei. Sie selbst geben einem wässrigen Totalextrakt den Vorzug. Behandelt wurden von ihnen 203 Patienten.

Akute Virushepatitis, akute Hepatosen und chronische Erkrankungen im akuten ikterisch-dystrophischen Schub und Kranke im Leberkoma wurden von Siede und Walther nicht mit Rohleberextrakt behandelt. Orientierende Behandlungsversuche hatten ergeben, daß bei diesen Lebererkrankungen gelegentlich sogar Verschlechterungen eintraten.

Für die Beurteilung der Behandlungsergebnisse war das klinische Gesamtbild von ausschlaggebender Bedeutung. Besonderer Wert wurde auf die Verschiebung des Gesamteiweißes, des Albumin-Globulinquotienten, auf das Verhalten der Eiweißfraktion im Elektrophoresediagramm, auf den Serumbilirubinspiegel, auf die Serumlabilitätsproben (insbesondere Takata-Reaktion) und auf bestimmte Funktionsprüfungen, wie z. B. Bromsulphalein- und Prontosiltest gelegt. Zum Teil wurden auch hämatologische Verhältnisse untersucht. Die Laparoskopie und die Leberpunktion wurde häufig, jedoch nicht immer durchgeführt.

(+) 32, 47, 27, 2, 3, 24, 1, 14, 18, 25, 29, 30, 34, 35, 40, 31, 49,
19, 57

Tabelle 1

TABELLEN NACH SIEDE UND WALTHER (57)

a) Aufteilung der Fälle:

Krankheit		Zahl der Fälle	
<u>Hepatitis chronica</u>		insgesamt:	110
davon	subchronisch	8	
	Cholangio-Hepatitis	29	
<u>Cirrhosis hepatitis</u>		insgesamt:	93
davon	dekompensiert	25	
	kompensiert	59	
	Fettleber	9	
Insgesamt:		203	

b) Übersicht über Behandlungserfolge:

<u>Chronische Hepatitis</u>	Sehr guter Erfolg	19 = 17%
insgesamt: 110 Fälle (s.o.)	Guter Erfolg	75 = 68%
	Keine Wirkung	16 = 15%

Lebercirrhosen (s.o.)

	Kompensiert		Dekompensiert	
	Fälle v. Kalk	Siede u. Walth.	Kalk	Siede u. Walth.
	62	68	34	25
Sehr guter Erfolg	19 = 30%	4 = 6%	5 = 15%	0
Guter Erfolg	23 = 37%	36 = 53%	8 = 23%	8 = 32%
Keine Wirkung	20 = 33%	28 = 41%	21 = 62%	17 = 68%

1953 veröffentlichte Noelle (47) seine Erfahrungen, die er bei der Behandlung von 46 Patienten mit einem Rohleberhydrolysat machte.

Tabelle 2

ÜBERSICHT ÜBER DIE ERFOLGE VON NOELLE MIT ROHLEBERHYDROLYSAT

Krankh.- gruppen	Akute Hepatitis	Chron. Hepa- titis ohne Überg. in Cirrhose	Beginn. Cirrhose Fettleber	Kompens. Cirrhose	Dekomp. Cirrhose	Leberparenchym- schaden Überg. Biliäre Cirrhose	Biliäre Cirrhose	Chr. Hepat. mit Überg.
Zahl der Fälle	1	7	2	13	12	2	1	8
sehr gut	-	1	1	4	2	-	1	4
gut	1	3	1	7	2	2	-	4
unbeeinflusst	-	3	-	2	8	-	-	-
sehr gut, Erfolg	-	1	-	1	2	1	-	4
guter Erfolg	1	3	-	6	1	1	1	3
kein Erfolg	-	3	2	6	9	-	-	1

Allgem. Zustand

Objektiv. Befund

Noelle fordert außer der Behandlung mit Rohleberhydrolysat eine eiweiß- und kohlehydratreiche, fettarme Nahrung unter Zusatz von Vitaminen der B-Gruppe. Den Zusatz von Methionin und Cholin hält er für unerlässlich, da nach seiner Ansicht das Leberhydrolysat allein nicht genug Einfluß auf die Fettinfiltration hat. Subjektiver und objektiver Befund sind nach Noelle (47) keineswegs gleich, da auch eine wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes empfunden wird, wenn objektiv keine Besserung eingetreten ist.

Insgesamt gesehen wurde auch von ihm (siehe auch Siede (57), Beckmann (4) und Kalk (33)) folgende Beeinflussung während der Behandlung mit Leberhydrolysat gesehen: Besserung des Allgemeinzustandes, Rückgang des Aszites, Anstieg des Gesamteiweißspiegels (die Wirkung von Rohleberextrakt auf die Eiweißsynthese ist von Burry (12) im Tierexperiment bewiesen worden), Anstieg der Albumine bei gleichzeitigem Rückgang der Globuline im Elektrophoresediagramm. Biopsisch wurde eine rückgängige Wirkung auf die Fettinfiltration und auf entzündliche Prozesse festgestellt.

Eine Förderung der Leberdurchblutung durch Leberhydrolysate wurde beobachtet, indem man während der Laparoskopie Leberhydrolysat injizierte. Die Leber verkleinerte sich dabei und zeigte eine verstärkte Rötung. Auch Beckmann (4) spricht von einer Verstärkung der Kapillardurchblutung. Die gleiche Beobachtung machte Schwietzer (56). Stille (62) bestreitet jedoch eine Wirkung der Rohleberhydrolysate auf die Leberdurchblutung. Er hat sie im Tierexperiment nie beobachten können. Eine Steigerung der Leberdurchblutung hat nach seinen Versuchen nur Cholin, allerdings erst in subletalen Dosen und Magnesium.

Beckmann, Brügel und Mertz (5) behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis, Hepatitis mit Übergang zur Cirrhose, kompensierte Cirrhose und Cholangiohepatitis mit einer Präparation, die Orotsäure und die Purinkörper Adenin, Xanthin und Hypoxanthin enthält.

Außer den klinischen Befunden und der Laparoskopie wurden die labortechnischen Untersuchungen angewendet.

Bei sechs von fünfzehn Patienten, die zweimal biopsisch untersucht wurden (30 Patienten kontrollierte man lediglich einmal biopsisch), war eine histologische Besserung festzustellen. Die Fettinfiltration war zurückgegangen. Im ganzen gesehen wurde der Allgemeinzustand und das subjektive Befinden sehr günstig beeinflusst, auch wenn klinisch keine Besserung eingetreten war (siehe auch Noelle (47)). Die Wirkung erstreckte sich über die ganze Behandlungsdauer von 19 Monaten.

Zwölf von sechzehn Patienten, die nicht biopsisch, sondern nur klinisch und

labortechnisch kontrolliert wurden, waren nach der Behandlung völlig frei von Beschwerden. Objektiv war eine deutliche Hebung des Allgemeinzustandes eingetreten. Bei zehn dieser Kranken war eine wesentliche Besserung der Leberfunktionsprüfungen zu sehen.

Zum Teil war auch klinisch ein Rückgang der Lebervergrößerung nachweisbar.

Bei achtzehn Kranken trat während der Behandlung eine überschießende Diurese ein. Die Besserung fand sich in erster Linie bei chronischer Hepatitis. Die verwendete Präparation hatte auch eine direkte Wirkung auf die Leberdurchblutung. Im Laparoskop sah man während der intravenösen Injektion dieser Präparation eine ca. 5 Minuten anhaltende verstärkte Gefäßzeichnung, ein Hellerwerden des Untergrunds und vorübergehendes stärkeres Hervortreten der Höckerung.

Jasinski (27) hat sechs Fälle von akuter Hepatitis mit einem Rohleberhydrolysat behandelt und einen raschen Rückgang des Ikterus festgestellt. Dies bestätigen auch Noelle (47) und Beckmann (4), Jasinski vermutet, daß die Leberhydrolysate einen stimulierenden Effekt auf die Regeneration des Leberparenchyms haben. Die besten Erfolge hatte auch er bei chronischer Hepatitis und bei Hepatitis mit Übergang zur Cirrhose erzielt. Jasinski stellt auch ein völliges Verschwinden des Aszites unter der Behandlung fest.

Auch Falkner (19) meint, daß Rohleberhydrolysat eine stimulierende Wirkung auf die Reparation und Regeneration des Leberparenchyms hat. Er setzte im Tierversuch mit CCl_4 einen Leberschaden und erzielte mit einer Rohleberhydrolysatpräparation eine Schutzwirkung. Ebenfalls wurde ein Rückgang der Fettinfiltration festgestellt.

Tabelle 3

ERGEBNISSE VON FALKNER

Diagnose	Sehr gut. Erfolg	Guter Erfolg	unver- ändert	gestorben	Gesamt- zahl
Chron. Hepatitis	8	3	2	-	13
Cirrhose kompens.	7	11	8	-	26
Cirrhose dekomp.	2	7	8	7	24
Cholang. Cirrh. komp.	1	2	1	-	4
Fettleber	1	-	-	-	1

Stille und Wachter (59) behandelten CCl_4 -geschädigte Ratten mit Rohleberhydrolysat. Sie stellten dabei fest, daß der Glykogen-Gehalt der Leber nach der Behandlung höher war. Die Verteilung der Mitochondrien war bei den behandelten Tieren gleichmäßiger als bei den Kontrolltieren. Ihre Zahl, besonders im Zentrum des Acinus, war größer. Die Zellkerne waren von gleicher Größe und Färbbarkeit, während bei den Kontrolltieren ein wechselndes Verhalten der Kerne hinsichtlich der Größe, Form und Färbbarkeit festgestellt wurde.

Zur Ergänzung sei hier noch angeführt, daß das Leberhydrolysat nicht nur für die Leber, sondern auch für die Niere eine Schutzwirkung ausüben soll.

Wachter und Stille (64) berichteten 1953 über die Schutzwirkung eines Rohleberhydrolysates auf den Arsenobenzolschaden von Leber und Niere. Das verwendete Rohleberhydrolysat wirkte bei der experimentellen Arsenobenzolvergiftung nicht nur durch eine weitgehende Verhinderung der Leberschädigung, sondern es verhütete ebenso, wenn nicht noch auffälliger, die sonst schweren Schädigungen an den Tubulusepithelien der Nieren.

Die Dosierung spielte bei dem Organschutz eine hervorragende Rolle. Eine zu hohe Dosierung führte ihrerseits zu Schädigungen.

Als Todesursache der während des Versuches gestorbenen Kontrolltiere müssen sicherlich die schweren Nierenveränderungen angenommen werden. Dies ließ sich jedoch bei den gestorbenen, behandelten Tieren nicht mit gleicher Sicherheit aussagen, wenn es auch bei einer großen Zahl der Fall gewesen sein wird.

Von den überlebenden Tieren zeigte keines große Nierenveränderungen. Deswegen wurde bei der Arsenobenzolvergiftung auf die Niere eine erhebliche Schutzwirkung angenommen.

Die zwei funktionellen Anteile der Niere zeigen offenbar ein verschiedenes Verhalten. Nach dem Schrifttum wirkt Arsenobenzolvergiftung sowohl auf Epithelien als auch auf die Glomeruli. Bei den Kontrolltieren, die innerhalb der ersten fünf Tage starben, wurde, trotz ihrer schweren Tubulusschädigung, an den Glomeruli außer Blutfülle, vereinzelt, geringen, flächenförmigen Zellvermehrungen und einzelnen Kapselexsudaten nichts Wesentliches gefunden. Nach 5-6 Tagen jedoch entwickelten sich deutliche Schäden der Glomeruli. Die Wirkung beginnt mit Blutfüllung der Kapillaren; später zeigen sich dann Aufquellungen der Gefäßknäuel. Auf diese Veränderungen hat die Präparation anscheinend keinen Einfluß.

Viele Leber- und Nierenzellen der vergifteten Kontrolltiere zeigen Kernschädigung, sowie wechselnde Kernfärbbarkeit und Kerngröße, ebenso Entrundungen. Bei den behandelten Tieren findet sich dies nur bei einem ganz kleinen

Teil der Tiere, die im Versuch starben und bei diesen auch nur in geringem Ausmaße. In allen übrigen Fällen sind die Kerne unauffällig, nur in der Gruppe der mit 10%-iger Präparation (Überdosierung) behandelten Tiere findet man Ausnahmen.

Die eindeutige Beeinflussung eines Leberschadens durch Rohleberextrakte bzw. -Hydrolysate dürfte danach wahrscheinlich sein. Es ergibt sich nun die Frage, in welcher Weise die Rohleberhydrolysate auf einen Leberschaden einwirken.

Vorstellungen über die Wirkungsweise der Rohleber-Hydrolysate

Die Wirkungsweise der Rohleberhydrolysate ist letztlich noch durchaus unklar (5). Amerikanische Autoren glaubten, daß bei der Cirrhose ein Mangel an bestimmten Faktoren in der Leber vorläge. Dieser Mangel soll von der akuten Hepatitis zur chronischen Parenchym-Degeneration führen. Von diesen Vorstellungen ging z.B. Labby und Mitarbeiter (36) aus. Drill und Hall (15) zogen in Erwägung, daß in den Rohleberhydrolysaten Vorstufen des Cholins oder ein noch unbekannter lipotroper bzw. hepatotroper Stoff enthalten ist.

Besonders in amerikanischen Arbeiten wird die Wirkung des Rohleberhydrolysates einem "Leber-Parenchymfaktor" zugeschrieben (33). Von seiner Natur konnte jedoch bis heute nichts Näheres ausgesagt werden. Schwietzer lehnt die Existenz eines bestimmten Parenchymfaktors ab.

Kalk (32,33) mißt dem Gehalt an Vitamin B₁₂ und Folsäure in dem Rohleberextrakt eine wesentliche Bedeutung zu. Falkner (19) bestreitet dies, weil er nach Gaben von Rohleberextrakt bei Perniciosakranken niemals eine Reticulocytenkrise beobachtete. Auch Beckmann (6) meint, daß der Rohleberextrakt keine Wirkung auf die Erythropoese hat, weil die Substanz kein Vitamin B₁₂ und keine Folsäure enthalte. Der Rohleberextrakt kann aber durchaus Vitamin B₁₂ enthalten (55), doch enthält das Rohleberhydrolysat kein Vitamin B₁₂ mehr. Beckmann, Brügel, Mertz (5) und Stille (60) führten Versuche mit Vitamin B₁₂ und Folsäure durch. Sie sahen keinerlei Beeinflussung eines Leberschadens. Spezielle Vitamine konnten nicht nachgewiesen werden.

Nach Schwietzer (53) würden die Vitamine in der Lebertherapie überbewertet. Die B-Vitamine haben nach seiner Ansicht keinen Einfluß auf einen Leberschaden. Stille und Wachter (60) sahen ebenfalls keinerlei Schutz-

wirkung von Vit. B₁₂ auf den Leberschaden. Sie hatten sogar den Eindruck, daß nach Vitamin B₁₂-Behandlung die Protoplasmaschäden (Vakuolisierung) stärker sind. Die Linksverschiebung der Kerngrößenverteilung und die Chromatinveränderung weisen auf regressive Veränderungen hin. Von den Autoren wurde lediglich eine Wirkung von B₁₂ auf die Leberverfettung bei der akuten CCl₄-Vergiftung beobachtet.

Auf jeden Fall ist das Vitamin B₁₂ nicht der sogenannte "Leberparenchymfaktor".

Knedel (34), Noelle (47), Falkner (19) und Jasinski (27) sahen durch die Rohleberhydrolysatbehandlung einen Effekt auf die Regeneration des Parenchyms und der Zelle. Knedel schrieb dem Rohleberhydrolysat auch eine entgiftende Wirkung zu.

Bei der Hydrolyse der Organextrakte werden die Großmoleküle gespalten. Daraus ergibt sich, daß die Wirkung des Rohleberhydrolysates nicht im Vitamin B₁₂ oder anderen Vitaminen noch in lipotropen Substanzen zu suchen ist (Schwietzer (54)). Schwietzer (54, 55) stellte bei der chemischen Analyse von Rohleberhydrolysat fest, daß dieses sehr reich an Purinen und Pyrimidinen ist. Besonders reichlich fand er die Purine Adenin, Hypoxanthin und Xanthin.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, welchen Einfluß ein Angebot an Purinen und Pyrimidinen auf die Zelle hat. Versuche dieser Art wurden im Zusammenhang mit Erscheinungen der Chemoresistenz in der Mikrobiologie wie auch besonders auf dem Gebiet der Beeinflussung pathologischer Erscheinungen der Leber durchgeführt. Es sei deswegen kurz auf diese Beobachtungen eingegangen.

Purine und Pyrimidine kommen in den Nucleinsäuren und in vielen Co-Fermenten (z. B. Co-Dehydrasen, Co-Enzym-A) vor. DNS als Träger der genetischen Formationen ist im Zellkern gelagert, während die RNS extranucleär vorkommt.

Bei Kaninchen, denen mit CCl₄ eine Leberschädigung gesetzt wurde, fand man im Harn reichlich die genannten Purine neben Harnsäure. Schwietzer (54) erklärte dies so, daß es durch die Noxe zunächst zur Nekrose ausgehnter Leberteile kommt. Bei Zerfall der purinhaltigen Nucleinsäuren von Kern und Plasma werden die Purine frei. Im normalen Kernstoffwechsel werden die Purine durch die Fermente Adenase und Guanase zu Hypoxanthin und Xanthin abgebaut, jene dann durch die Xanthinoxidase zur Harnsäure oxidiert. Diese schließlich wird durch die Uricase zum Allantoin aufgespalten. Bei der CCl₄-Vergiftung sind diese Fermente jedoch ebenfalls geschädigt

oder sogar zerstört (dies betrifft besonders die Xanthinoxydase). Die Purine werden also unverändert oder nur teilweise oxydiert im Harn ausgeschieden. Werden den mit CCl_4 zu vergiftenden Tieren gleichzeitig Nucleinsäure-Abbauprodukte in Form von Rohleberhydrolysat gegeben, so reduzieren sich die Nekrosen in der Leber und der Harn enthält von den Purinabbauprodukten nur noch Harnsäure und Allantoin. Schwietzer (54) sah in der Rohleberhydrolysatbehandlung eine Substitutionswirkung insofern, als die zugeführten Purine von den noch nicht geschädigten Leberzellen zur ausreichenden Synthese von Xanthin-Oxydase (an deren Aufbau Adenin beteiligt ist) und Nucleinsäuren benutzt werden.

Die neugebildete Xanthinoxydase vermag die beim Zerfall der geschädigten Leberzellen freiwerdenden Purine in Harnsäure umzuwandeln. Zur Regeneration der befallenen Leberzellen, also zum Aufbau der Nucleinsäuren, werden ebenfalls zugeführte Purine ausgenutzt. Stille und Wachter (61) konnten tierexperimentell zeigen, daß Purine die Leberzellregeneration fördern.

Brown (10) hat mit radioaktivmarkierten Purinen nachweisen können, daß diese unverändert von den Leberzellen in die zelleigenen Nucleinsäuren eingebaut werden. Das ist besonders der Fall, wenn die Leber im Zustand einer gesteigerten Regeneration ist. Nicht allein in der RNS des Plasmas wird Adenin eingelagert, sondern auch in der DNS des Zellkernes (Schwietzer).

Tabelle 4

Einbau von Adenin in:
(nach Schwietzer (55))

	Ribonucleotide	Desoxyribonucleotide
von ruhender Leber	21,2 %	0,29 %
von regenerierender Leber	22,7 %	16,3 %

Die Leber kann zwar die benötigten Purine aus kleinen Bausteinen des intermediären Stoffwechsels synthetisieren, die Versuche jedoch zeigen, daß die Leber auf das Angebot fertiger Purine in hohem Maße zurückgreift. Wir ersparen also der Leber eine Arbeitsleistung.

Atmen Versuchstiere CCl_4 -gesättigte Luft ein, so zeigen die Lebern der getöteten Tiere im histologischen Bild ausgedehnte Nekrosen und eine schau-

mige Vakuolisierung des Protoplasmas, ebenso Schwankungen der Zellkerne hinsichtlich der Form, Größe und Färbbarkeit sowie eine Verminderung der Zahl der Kernteilungsfiguren. Der Verband der Leberzellen ist gelockert und es zeigen sich Durchblutungsstörungen (Schwietzer 54). Wurden den Versuchstieren zwei Tage vor der Vergiftung einzelne Purine injiziert, so war das übliche Vergiftungsbild in den einzelnen Phasen weitgehend normalisiert. Es wurde jedoch festgestellt, daß die einzelnen Purine verschiedene Angriffspunkte haben. Bei Gaben von Adenin wurde eine große antinekrotische Wirkung und eine Normalisierung des Plasmas erzielt. Hypoxanthin hat den deutlichsten Einfluß auf die Zellregeneration. Unter seiner Einwirkung kommt es zu massenhaftem Auftreten von Mitosen. Auf die Gefäße hat Xanthin den deutlichsten Einfluß. Es verhindert anscheinend Überreizungs- und Lähmungserscheinungen am venösen System.

Die drei Purine zusammen in Form eines Leberhydrolysates bewirken eine weitgehende Normalisierung aller pathologischen Veränderungen bei lebergeschädigten Tieren.

Tabelle 5

EFFEKT VON PURINKÖRPERN (nach Schwietzer 54)

Beeinflussung durch:	Nekrosen	Plasma	Kern	Verminder. d. Mitosen	Schäden an Gefäßen
Adenin	+++	+++	+++	---	---
Hypoxanthin	+	+	?	+++	---
Xanthin	++	---	?	---	++
Rohleberhydr.	+++	++	++	++	++

Die Adeninwirkung besteht in einer Substitution, sowohl bei der Neubildung von Nucleinsäuren, in die es direkt und nach Umwandlung als Guanin (Brown 11) eintreten kann, als auch bei der Synthese von Enzymen sowie einer "adaptiven" Förderung des Aufbaues purinsynthetisierender Enzymsysteme. Reichard (50) gibt aber an, daß die Guanin-Synthese in der sich regenerierenden Leber nicht über Adenin verläuft.

Stille (59) sieht in der Wirkungsweise eines Rohleberhydrolysats auch eine Substitutionswirkung. Er zerstörte mit Arsenverbindungen das an die Mitochondrien der Zelle gebundene Zylophorasesystem. Die Mitochondrien sind sehr reich an RNS und mit wenigen Ausnahmen handelt es sich bei den Fer-

menten der Zyklolphorase um solche mit Nucleotiden in der prosthetischen Gruppe. Auffallens ist, daß unter der Einwirkung von Arsenverbindungen der Gehalt der Zyklolphorase an Nucleotiden sinkt. Die Fermentaktivität der Zyklolphorase nach Arsenvergiftung kann zumindest in vitro durch Zugabe von Nucleotiden wiederhergestellt werden.

Nach Wachter und Stille (64) greift ein Rohleberhydrolysat an den Zellkernen und Mitochondrien die nucleoproteidhaltigen Zellelemente an. Zahl, Form und Anordnung der Mitochondrien erfahren unter der Wirkung der Arsenobenzolvergiftung (besonders in der Niere) deutliche Veränderungen. Ihre Zahl nimmt stark ab. Es finden sich fast ausschließlich Kugelformen und die Anordnung ist völlig unregelmäßig. Nach einigen Tagen kommt es dann zu einem vollständigen Schwund. Die mit Rohleberhydrolysat behandelten Tiere zeigen häufig einigermaßen ungestörte Verhältnisse. Tiere, die mit einer 5%-igen Lösung Rohleberhydrolysat behandelt wurden, zeigten häufig keine Abnahme der Mitochondrienzahl. Im histologischen Bild läßt sich deutlich eine Schutzwirkung von Rohleberhydrolysat auf Zellkerne und Mitochondrien erkennen (ein Überangebot von Rohleberhydrolysat hat nach Stille und Wachter (64) eine kernschädigende Wirkung). Bei diesen Fällen war die Zahl der Mitochondrien im Läppchen-Zentrum vermindert, während ihre Anzahl in der Peripherie reichlich war.

Nach Jörgensen (28) wird Adenin unverändert in die sich regenerierenden Zellkerne des Leberparenchyms aufgenommen. Dort dienen sie als Bau- und Wirkstoffe der Nucleinsäuresynthese und dem Aufbau wichtiger Fermentsysteme. Hypoxanthin kann nach Ersatz einer OH- durch eine NH_2 -Gruppe in Adenin umgewandelt werden und steht somit ebenso für Regenerationsvorgänge der Leberzelle zur Verfügung.

Am Aufbau von Nucleinsäuren sind außer den Purinderivaten noch Pyrimidinbasen, Pentosen und Desoxypentosen und Phosphorsäuren beteiligt. Phosphorsäure steht überall in genügender Menge zur Verfügung.

Im Gegensatz zur exogenen Zufuhr von freiem Adenin ist die Substitution mit freien Pyrimidinbasen wenig erfolgversprechend, da diese nicht zur Nucleoproteidsynthese herangezogen, sondern im intermediären Stoffwechsel abgebaut werden (Schwietzer 55, Fürst 20, Hamarsten 26).

Schwietzer schlug vor, Orotsäure, die als ganzes Molekül für die Pyrimidinsynthese verwertet wird (Bergström 8, Reichard 51), in die Substitutionstherapie miteinzubeziehen und empfiehlt ein Kombinationspräparat von Adenin, Hypoxanthin, Xanthin und Orotsäure.

Die physiologische Bedeutung der Mitochondrien liegt in der Endoxydation

der Nährstoffe, die mit einer Phosphorylierung verknüpft ist (Lang 37, Lang u. Siebert 38, Lang und Sibert 39).

Dieser Phosphorylierungsprozeß ist für die Aufrechterhaltung der Zellatmung lebensnotwendig. Durch infektiöse, toxische oder alimentäre Schädigung der Mitochondrien kann dieser Prozeß sehr schnell und teilweise selektiv gestört werden. Die sich daraus ergebende Zellstoffwechselstörung führt je nach Art, Schwere und Dauer der angreifenden Schädigung von der "trüben Schwellung" der Zelle bis zum Zelltod. Bei Organen mit regem Stoffwechselgeschehen, wie bei der Leber, wirkt sich diese Schädigung besonders ungünstig aus. Die Zuführung von Substanzen, die Aminosäuren, Vitamine, Purine, Orotsäure usw. enthalten, können bei der Kompliziertheit der Stoffwechselstörungen nicht unbedingt als gezielte Therapie betrachtet werden.

Durch Zellfraktionierung besteht die Möglichkeit zur Isolierung reiner, vitaler Mitochondrien. Laudahn und Lüders (41) versuchten eine Therapie durch Zufuhr reiner Mitochondrien aus gesunden Lebern, die als Substitutionstherapie gedacht war. Diese Möglichkeit wurde von den beiden Autoren tierexperimentell überprüft (Laudahn und Lüders 42).

Zwar wurden früher schon Mitochondriensuspensionen verschiedentlich Versuchstieren injiziert, diese Versuche dienten jedoch hauptsächlich der Untersuchung der Antikörperbildung.

Lettré und Mitarbeiter (43-45) untersuchten die Wirkung injizierter und radioaktivmarkierter Tumorzellmitochondrien auf das Wachstum eines gleichen Tumors im Tierversuch. Diese Versuche zeigten u. a., daß die injizierten Mitochondrien im Organismus nicht abgebaut werden, sondern zu den gleichartigen Tumorzellen wandern. Von diesen wurden sie nach Art der Phagozytose offenbar als ganze Strukturelemente aufgenommen. Darauf fußend prüften Laudahn und Lüders (41) die therapeutische Wirkung parenteral zugeführter, isolierter und vitaler Leberzellmitochondrien aus gesunden Rattenlebern auf den akuten CCl_4 -Schaden der Rattenleber. Die Beurteilung der Therapie erfolgte mit histologischen, enzymatisch-histochemischen und blutchemischen Methoden. Sie gaben im einzelnen an:

1. Durch mehrmalige Gaben von durchschnittlich 0,5 ml einer nach Fermentaktivität standardisierten Mitochondrien-Frischsuspension gelingt es, den Leberschaden bei CCl_4 -Vergiftung weitgehend zu verhindern.
2. Der Wirkungseffekt der homologen Mitochondrien-Frischsuspension übertrifft die Wirksamkeit der bisherigen, am CCl_4 -Schaden erprobten nekrotropen Substanzen bei weitem.

Über den Wirkungsmechanismus der parenteral zugeführten Mitochondrien auf den Leberschaden wurden folgende Überlegungen angestellt:

- a) Die Wirkung beruht auf Inhaltsstoffen der Mitochondrien, die durch Abbau der Mitochondrien im Organismus frei werden. Dann haben sie keine Fermenteigenschaften mehr. Sie müßten jedoch noch Eigenschaften haben, die eine Schädigung verhindern bzw. reparieren können.
- b) Andererseits könnte man nach Lettré annehmen, daß die Mitochondrien von den Zellen des geschädigten Organes als ganze Einheit aufgenommen werden und somit eine wirkliche Substitutionswirkung durch aktive, fermentative Mitarbeit im Stoffwechsel der Wirtszellen vorliegt.

Sollten die parenteral zugeführten Mitochondrien abgebaut werden, so könnte man die therapeutische Wirkung bei den Purinkörpern (Adenin, Xanthin, Hypoxanthin), ferner bei B-Vitaminen, Ribonucleinsäuren, Cholin, Methionin usw. vermuten. Die lebertherapeutische Wirkung der Purine wurde ja auch schon ausführlich erwähnt. In den angewendeten Mitochondriensuspensionen ist jedoch der Gehalt an Purinkörpern aufgrund der geringen RNS-Mengen äußerst gering (er betrug pro dosi z. B. für Adenin und Guanin ca. 8 μg , Xanthin 10 μg , Cytosin und Uracil 5 μg , Vitamin B₁₂ 1 μg , Folsäure 0,02 μg , Methionin und Cholin in quantitativ nicht feststellbaren Spuren, Cystein fehlte).

Laudahn und Lüders (41) sahen bei diesen Stoffen, einzeln oder kombiniert zugeführt, keinerlei Schutzeffekt auf den CCl₄-Schaden der Rattenlebern. Um mit Adenin einen Effekt zu erzielen, mußte bis zu 50 mg/100 g Ratte zugeführt werden. In den Mitochondrien ist jedoch weniger als der 1/1000. Teil dieser Adenin-Menge. Im übrigen ist diese Adenindosis schon subtoxisch bis toxisch und kann von sich aus zum Tode führen. Die gleichen Verhältnisse wurden auch bei den anderen genannten nekrobiotropen Substanzen festgestellt. Eine antinekrotische Wirkung ist nur mit der 100-1000-fachen in den Mitochondrien enthaltenen Menge zu erreichen. Die Summe der bekannten Inhaltsstoffe ist also für die gute Wirkung nicht verantwortlich.

III.

MATERIAL UND METHODEN

1. Herstellung von DNS

Zur Herstellung von DNS wurde die Methode von Chargaff and Zamenhof (13) angewandt. Als Organe dienten die Lebern von gesunden Ratten und Kälbern. Die Rattenleber wurde von gesunden, männlichen Albinoratten gewonnen, und die Kalbsleber wurde frisch vom Schlachthof geholt. Die Ratten wurden durch Kopfschlag getötet, entblutet, die Lebern herauspräpariert und sorgfältig von anhaftendem Fett- und Bindegewebe gesäubert. In einer eiskalten Lösung einer molaren NaCl- und 0,1 molaren Na-Citratlösung (Citratzugabe zur Hemmung der DNase) werden die Lebern gewaschen. Sodann kommen die Lebern in einen vorgekühlten Mixer und es werden zu je 10 Rattenlebern ca. 100 ccm der oben angeführten 1 molaren NaCl- und 0,1 molaren Na-Citratlösung hinzugefügt. Zur Herstellung der Kalbs-DNS wurde frische Kalbsleber verwendet. Die Präparation von Bindegewebe und die Aufbewahrung in der oben beschriebenen eiskalten Lösung wurde wie bei der homologen DNS-Gewinnung durchgeführt. Zu je 160 g Leber wurden 250 ml Lösung genommen.

Man mixt dann Leber und Lösung 3 Minuten und stellt den Leberbrei 24 Stunden in den Kühlschrank.

Nach 24 Stunden wird der Leberbrei 30 Minuten lang in der Kühlzentrifuge bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Man gewinnt einen Überstand A. An dieser Stelle wird nun eine Probe gemacht, um festzustellen, ob der Überstand A überhaupt DNS bzw. zumindest eine hochpolymere Substanz enthält.

Probe: Es werden einige Tropfen von A in etwas eiskaltes Aqua dest. eingetropft. Es entsteht eine weißbraune Fadenbildung. Diese Fäden werden 15 Minuten in der Kühlzentrifuge zentrifugiert bei 3500 U/min. Man erhält den Überstand C und das Sediment B. Nun wird mit der Diphenylaminreaktion geprüft, in welcher der drei Substanzen A, B oder C Desoxyribonucleinsäure enthalten ist.

In B war reichlich DNS enthalten, in A kaum und in C fand sich keine DNS.

Man tropft nun den gesamten Überstand A langsam in das 5-fache Volumen eiskalten Aqua dest. Das Gemisch wird 15 Minuten in der Kühlzentrifuge bei 3500 U/min. zentrifugiert, und man erhält dann das Sediment E und den Überstand D. Das Sediment E wird mit 50 ml NaCl/Citratlösung aufgenommen und für 24 Stunden in das Kühlfach gestellt. Danach wird das Sediment

E wiederum in die fünffache Menge eiskaltes Aqua dest. getropft und darauf 15 Minuten in der Kühlzentrifuge bei 3500 U/min. zentrifugiert. Man erhält den Überstand F und das Sediment G. Zur Ausfällung von Eiweiß wird das Sediment G mit 50 ml NaCl und Na-Citratlösung aufgenommen und zusammen mit dem gleichen Volumen einer eiskalten Mischung Chloroform: Oktanol (9:1) in einen vorgekühlten Mixer gegossen und 2 Minuten gemixt. Dieses Gemisch wird dann in der Kühlzentrifuge 30 Minuten bei 3500 U/min. zentrifugiert. Man erhält das Sediment H und den Überstand I. Auf den Überstand I wird das doppelte Volumen Äthanol (100%-ig) gestürzt. Das Gemisch läßt man darauf 30 Minuten bei 3500 U/min. in der Kühlzentrifuge zentrifugieren. Man erhält das Sediment K und den Überstand L. K nimmt man sodann mit 50 ml NaCl und Na-Citratlösung auf, fügt 1/3 Volumen Chloroform: Oktanol (9:1)-Gemisch dazu und mixt es zusammen etwa 2 Minuten im vorgekühlten Mixer. Das Gemisch kommt dann 30 Minuten in die Kühlzentrifuge bei 3500 U/min. Man erhält danach das Sediment M und den Überstand N. Auf den Überstand N wird sodann das doppelte Volumen Äthanol (100%-ig) gestürzt. Das Gemisch kommt sodann in die Kühlzentrifuge und wird 30 Minuten bei 3500 U/min. zentrifugiert. Man bekommt das Sediment O und den Überstand P. In O ist das DNS enthalten. Die Anwesenheit von Eiweiß wird durch die Biuret-Reaktion geprüft. Ist jedoch noch Eiweiß vorhanden, wird die Behandlung mit Chloroform: Oktanol (9:1) noch so oft wiederholt, bis die Biuret-Reaktion negativ ist.

Nach der Bestimmung des DNS-Gehaltes wird durch Verdünnung mit physiologischer NaCl die gewünschte DNS-Konzentration hergestellt.

2. Die Diphenylaminreaktion (Thamm, Hodes and Chargaff⁽⁶³⁾)

Etwas Diphenylamin (Merck AG, Darmstadt) wird in einem Reagenzglas mit 70%-igem Alkohol erhitzt. Die Flüssigkeit muß dabei farblos bleiben, sonst muß man aus heißem 70%-igem Alkohol umkristallisieren. Zur Herstellung des Diphenylaminreagens nimmt man 4 g Diphenylamin und löst es in 400 ml reinstem Eisessig. Dann werden 11 ml konzentrierter Schwefelsäure zugegeben. Bei einer Temperatur von 0°C ist das Reagenz mehrere Monate haltbar.

Die Ausführung der Diphenylaminprobe:

1 ml der Testlösung und 2 ml Diphenylaminreagenz werden in einem Reagenzglas 10 Minuten in ein siedendes Wasserbad gebracht und dann abgekühlt. Bei positivem Ausfall der Probe wird die Lösung tiefblau. Die Kon-

zentration an DNS wird dann photometrisch bestimmt. Benutzt wurde das Spektralphotometer ZEISS PQM II. Gemessen wurde bei der Wellenlänge 610 und 650. Bei 610 betrug die Grobeinstellung 4, bei 650 war sie 1. Der Filter war $\lambda > 620$ und die Spaltbreite war 0,07. Die Schichtdicke der Küvetten betrug 10 mm. Die Extinktionswerte bei den Einstellungen 610 und 650 wurden subtrahiert und der gefundene Wert auf der Eichkurve, festgestellt mit DNS-Na-Salz (Schuchardt, München), abgelesen (Eichkurve siehe Abb. 1).

3. Die Biuretreaktion

Der Nachweis von Eiweiß erfolgte mit der Biureprobe. In 400 ml einer 0,2 molaren NaOH wurden 9,0 g Kaliumnatriumtartrat und 3,0 g gepulvertes Kupfersulfat vollständig gelöst. Dazu kamen 5,0 g Kaliumjodid. Mit einer 0,2 molaren NaOH wird dann bis 1000 ml aufgefüllt. Die Biuretreaktion wird im Spektralphotometer ZEISS PQM II gegen einen Leerwert gemessen. Der Leerwert enthält:

Leerwert	Testlösung
4,5 ml physiol. NaCl	4,5 ml physiol. NaCl
0,5 ml Aqua dest.	0,5 ml DNS
5,0 ml Biuretreagenz	5,0 ml Biuretreagenz

Gemessen wurde bei der Spaltbreite 0,9
Grobeinstellung 7
Bandbreite 546
Schichtdicke 20 mm

4. Die Herstellung der DNS-Hydrolysate

Die DNS aus Kalbs- und Rattenlebern wurde einer alkalischen Hydrolyse unterworfen. Der jeweilige DNS-Extrakt wird durch Zugabe von einer 0,1 n Natronlauge auf pH 11 gebracht und für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Dann neutralisiert man mit 0,1 n HCl.

Nach Bestimmung der DNS wurde sodann die Konzentration mit physiol. NaCl auf 630 µg DNS/ml gebracht und die Lösung im Kühlfach aufbewahrt.

5. Für die Versuche wurden männliche Albinoratten benutzt, die 14 Tage vor Versuchsbeginn unter Laborverhältnissen gehalten wurden. Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurden sie nach ihrem Gewicht - in den engen Grenzen

E.

E. 640 - E. 650

Abb. 1-

Eichkurve mit DNS-Na-Salz

0,7

0,5

0,3

0,1

DIFFERENZKURVE

100

200

300

400

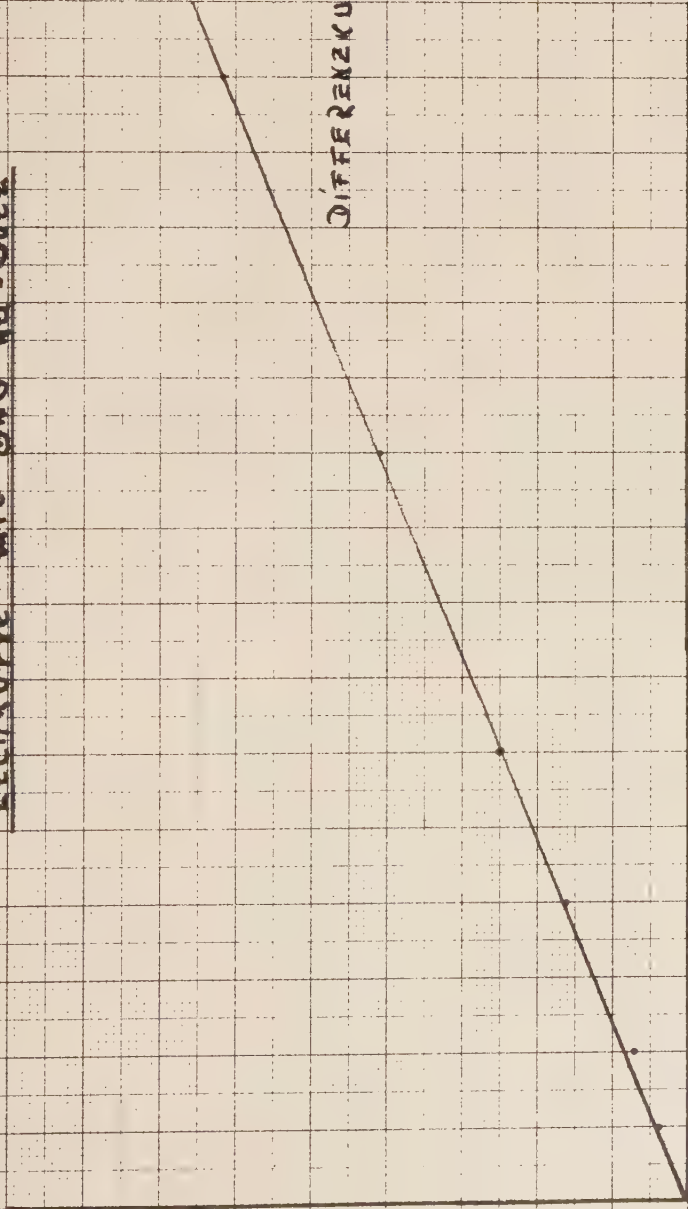
500

600

700

800

mg/ml





von 145 bis 155 g - aussortiert. Die Ernährung der Tiere war einheitlich. Sie bekamen täglich ca. 1 bis 1 1/2 Stäbchen Altrumin und Wasser ad libitum.

6. Vorversuche

Der Allylkohol greift besonders in den periportalen Feldern und in der Läppchenperipherie an. Er verursacht histologische Veränderungen der Zelle, die einem akuten Prolaps der Zelle mit Gerinnung des Protoplasmas gleichen und mit einer weitgehenden Hemmung der Fermente im befallenen Bezirk verbunden sind. Durch Allylkohol werden recht unterschiedliche Bilder der Leberschädigung erzielt (Eger 17).

In den Vorversuchen sollte die günstigste Dosis für Allylkohol zur Intoxikation festgestellt werden. Für die Vorversuche erhielten je drei Tiere je 0,4 ml Allylkohol-Lösung pro 100 g Körpergewicht mit der Schlundsonde verabreicht. Es wurden drei verschiedene Konzentrationen, und zwar 2,5%-iger, 3,0%-iger und 3,5%-iger Allylkohol gegeben. Für die Dauer von 4 Stunden erhielten die Tiere weder Futter noch Wasser. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 wiedergegeben. Die 46 Stunden nach der Allylkoholvergiftung noch lebenden Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, entblutet, die Lebern herauspräpariert und sorgfältig von anhaftendem Fett- und Bindegewebe gesäubert. Die Nekrosefelder sowie die gesamte Leberoberfläche wurde planimetrisch bestimmt.

Tabelle 6

ERGEBNIS DER VORVERSUCHE

Allylkoholkonz.		Nekroserate in %
2,5 %	1. Tier	26,4
	2. Tier	24,8
	3. Tier	32,1
3,0 %	1. Tier	47,0
	2. Tier	24,2
	3. Tier	verendet
3,5 %	1. Tier	24,8
	2. Tier	36,5
	3. Tier	verendet

Aus den Ergebnissen der Tabelle 6 sieht man, daß die einzelnen Tiere recht unterschiedlich auf die Allylalkoholvergiftung reagieren. Für die Hauptversuche wurde eine 3%-ige Lösung von Allylalkohol benutzt, bei einem Volumen von 0,4 ml pro 100 g Körpergewicht.

7. Versuchsanordnung im Hauptversuch

Die Tiere wurden in Gruppen zu je 15 Tieren eingeteilt.

Gruppe:

- 1) Kontrolle-1 mit physiol. NaCl
- 2) Versuch mit DNS aus Kalbsleber
- 3) Versuch mit DNS-Hydrolysat aus Kalbsleber
- 4) Versuch mit DNS aus Rattenleber
-
- 5) Kontrolle-2 mit physiol. NaCl
- 6) Versuch mit DNS-Hydrolysat aus Rattenleber
- 7) Versuch mit DNS-Na-Salz (Schuchardt, München)
-
- 8) Kontrolle-3 mit physiol. NaCl
- 9) Versuch mit DNS-Na-Salz (Schuchardt, München)

Grundsätzlich wurde so vorgegangen, daß die Tiere 0,4 ml 3%-ige Allylalkohollösung pro 100 g Körpergewicht erhielten. Während der folgenden 4 Stunden bekamen die Tiere weder Futter noch Wasser. Dann wurden den Tieren im Abstand von 12, 24 und 36 Stunden nach der Intoxikation je 1,0 ml der betreffenden Testlösung s.c. injiziert. Eine Ausnahme von dieser Regel wurde - da entsprechende Versuche von anderer Seite nicht vorliegen - mit DNS-Na-Salz gemacht (Gruppe 9). DNS-Na-Salz wurde nicht nur in dem oben beschriebenen Turnus, sondern auch als einmalige Injektion 12 Stunden vor der Verabreichung der Allylalkohollösung gegeben.

Darüber hinaus wurden verschiedene Kontrollgruppen zu den entsprechenden Versuchsgruppen angelegt, wenn zwischen diesen Versuchen mehrere Wochen vergangen sind. Alle DNS-Präparationen entsprachen einer Konzentration von 630 µg/ml.

Die überlebenden Tiere wurden 46 Stunden nach Verabreichung des Allylalkohols durch Nackenschlag getötet, entblutet, die Lebern herauspräpariert und sorgfältig von anhaftendem Begleitgewebe gesäubert. Die einzelnen Leberlappen wurden voneinander getrennt und sodann wurde die Gesamtoberfläche und die Nekrosenfelder planimetrisch erfaßt. Diese Nekrosenfelder waren

scharf begrenzt und gut zu erkennen. Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß die Leberlappen auf eine 20 x 10 cm große Glasplatte gelegt wurden. Auf einen Holzrahmen (5 mm dick) kam eine zweite Glasplatte zu liegen. Bei senkrechter Betrachtung wurden sowohl die Umrisse der einzelnen Leberlappen als auch die zugehörigen Nekrosefelder in ihrer Projektion abgezeichnet. Nach Übertragung auf Transparentpapier erhielt man so von Vorder- und Rückseite der Leberlappen die Gesamtfläche der Leber nebst Nekrosefeldern. Die Auswertung geschah durch Angabe der planimetrisch erfaßten Nekroseflächen in Prozent der Gesamtleberoberfläche.

Bei diesem Vorgehen treten natürlich wesentliche Fehler auf, weil, vornehmlich in den besonders gewölbten Randpartien der Leberlappen durch die Projektion auf eine Fläche, die Oberfläche des gezeichneten Organes verkleinert wird. Dadurch vergrößert sich die Fehlerbreite der Methode, was aber in der statistischen Berechnung berücksichtigt wird (zumal die biologische Streuung ohnehin recht groß ist).

(Charakteristische Hepatogramme siehe Abb. 2 bis 10).

Tabelle 7

Versuchsgruppe 1) (Kontrolle-1)

Tier Nr.	Leberges. - Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	62,7	24,36	39,3	
2.	57,52	6,16	10,7	
3.	54,84	41,28	75,3	
4.	61,76	14,64	23,7	
5.	55,4	8,68	15,7	
6.	56,6	11,4	20,2	
7.	60,8	20,4	33,6	
8.	56,56	14,72	26,0	<u>26,05</u>
9.	62,32	8,64	13,85	
10.	63,76	24,48	38,4	
11.	59,08	13,72	23,2	
12.	63,96	4,04	6,32	
13.	61,36	7,64	12,4	
14.	+			
15.	+			

Tabelle 8

Versuchsgruppe 2) (DNS-Kalb)

Tier Nr.	Leberges.- Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	61,64	13,72	22,3	
2.	68,88	6,04	8,76	
3.	60,84	15,16	24,9	
4.	58,76	13,88	23,7	
5.	55,2	6,04	10,93	
6.	59,56	6,44	10,8	
7.	66,0	2,72	4,11	<u>11,55</u>
8.	64,4	6,2	9,64	
9.	54,32	4,76	8,76	
10.	63,76	1,84	2,89	
11.	61,16	3,32	5,43	
12.	59,56	3,84	6,44	
13.	+			
14.	+			
15.	+			

Tabelle 9

Versuchsgruppe 3) (DNS-Hydrol. Kalb)

Tier Nr.	Leberges.- Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	49,64	21,84	44,0	
2.	59,36	15,08	25,4	
3.	62,32	3,72	5,97	
4.	64,44	1,04	1,62	
5.	62,08	5,92	9,57	
6.	56,04	0,4	0,713	<u>11,49</u>
7.	60,48	8,68	14,4	
8.	59,08	2,76	4,66	
9.	56,8	1,52	2,68	
10.	53,68	3,32	6,18	
11.	61,88	12,12	19,6	
12.	59,16	4,12	6,95	
13.	72,52	4,84	6,68	
14.	+			
15.	+			

Tabelle 10

Versuchsgruppe 4) (DNS-Ratte)

Tier Nr.	Leberges.- Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	60,04	8,48	14,15	
2.	56,04	15,08	26,9	
3.	56,44	7,16	12,7	
4.	50,76	4,4	8,66	
5.	49,96	15,56	31,1	
6.	53,2	0,28	0,526	<u>14,316</u>
7.	53,16	6,88	12,9	
8.	62,12	1,36	2,19	
9.	49,28	3,36	6,8	
10.	53,2	1,16	2,18	
11.	60,08	5,08	8,36	
12.	50,6	7,36	14,54	
13.	62,08	29,88	48,2	
14.	62,04	6,96	11,22	
15.	+			

Tabelle 11

Versuchsgruppe 5) (Kontrolle-2)

Tier Nr.	Leberges. - Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	57,44	11,04	19,2	
2.	65,12	15,36	23,5	
3.	50,36	18,72	37,11	
4.	63,0	7,84	12,4	
5.	48,9	19,84	40,5	
6.	59,8	1,4	2,3	
7.	54,36	3,96	7,3	<u>19,18</u>
8.	45,16	8,24	18,2	
9.	60,2	9,88	16,4	
10.	54,12	1,88	3,5	
11.	52,24	7,24	13,9	
12.	57,56	22,76	39,5	
13.	55,36	8,64	15,6	
14.	+			
15.	+			

Tabelle 12

Versuchsgruppe 6) (DNS-Hydrol. Ratte)

Tier Nr.	Leberges. - Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	60,72	21,72	35,7	
2.	60,8	15,08	24,8	
3.	56,92	2,4	4,22	
4.	58,44	1,88	3,24	
5.	57,04	7,64	13,4	
6.	60,64	9,32	15,4	
7.	59,12	18,05	30,5	<u>17,39</u>
8.	59,2	18,72	31,6	
9.	66,12	6,96	10,52	
10.	53,6	6,56	12,2	
11.	57,8	10,36	17,9	
12.	48,16	12,0	24,9	
13.	50,08	5,84	11,7	
14.	63,76	4,76	7,47	
15.	+			

Tabelle 13

Versuchsgruppe 7) (DNS-Na-Salz)

Tier Nr.	Leberges.- Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	56,0	2,08	3,7	
2.	52,6	2,88	5,4	
3.	61,84	1,16	1,87	
4.	47,6	-	-	
5.	59,36	-	-	
6.	54,6	7,92	14,5	
7.	50,12	19,3	38,5	<u>7,29</u>
8.	56,64	4,4	7,7	
9.	53,12	3,28	6,1	
10.	53,12	-	-	
11.	60,72	3,28	5,4	
12.	39,36	-	-	
13.	51,6	8,0	15,5	
14.	57,16	1,76	3,1	
15.	+			

Tabelle 14

Versuchsgruppe 8) (Kontrolle-3)

Tier Nr.	Leberges. - Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	51,96	3,0	5,78	
2.	48,92	3,64	7,44	
3.	47,04	4,52	9,6	
4.	46,92	6,84	14,8	
5.	48,56	9,24	19,1	
6.	55,44	15,76	28,4	
7.	46,32	14,28	30,8	<u>23,635</u>
8.	50,2	21,88	43,6	
9.	45,36	24,12	53,2	
10.	+			
11.	+			
12.	+			
13.	+			
14.	+			
15.	+			

Tabelle 15

Versuchsgruppe 9) (DNS-Na-Salz)

Tier Nr.	Leberges.- Oberfläche in cm ²	Nekrosefläche in cm ²	Nekroserate in %	Mittlere Nekroserate in %
1.	51,2	2,8	5,47	
2.	47,16	2,68	5,7	
3.	45,72	4,72	10,3	
4.	41,96	4,64	11,06	
5.	55,98	6,52	11,66	
6.	52,96	9,32	17,6	
7.	43,62	7,76	17,75	<u>22,15</u>
8.	46,36	13,72	30,1	
9.	45,48	17,64	38,8	
10.	49,68	21,96	43,2	
11.	44,88	23,26	52,0	
12.	+			
13.	+			
14.	+			
15.	+			

Tabelle 16

STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERGLEICHE

ohne Anwendung d. Chauvenet'schen Krit.				nach Anwendung des Chauvenet'schen Krit.		
Versuche	n	mittl. Nekroserate %	+ S. d.	n	mittl. Nekroserate %	+ S. d.
Kontrolle-1	13	26,05	18,09	12	21,95	10,86
DNS vom Kalb	12	11,55	8,41	12	11,55	8,41
DNS-Hydrol. - Kalb	13	11,42	12,14	9	5,0	2,85
DNS von Ratten	14	14,32	12,74	11	8,57	5,09
Kontrolle-2	13	19,18	12,83	13	entfällt	entfällt
DNS-Hydrol. - Ratten	14	17,39	10,45	14	entfällt	entfällt
DNS-Na-Salz	14	7,29	10,28	13	4,89	5,201

VERGLEICHE

P ohne Anwendung d. Chauvenet'schen Krit.		P nach Anwendung d. Chauvenet'schen Krit.	
Kontr. -1 : DNS-Kalb	< 0,05 (>0,02)	< 0,05 (>0,02)	
Kontr. -1 : DNS-Hydr. Kalb	< 0,05	< 0,001	
Kontr. -1 : DNS-Ratten	> 0,05	< 0,01 --	(>0,001)
Kontr. -2 : DNS-Hydr. Ratt.	> 0,05		
Kontr. -2 : DNS-Na-Salz	--	< 0,01 (>0,001)	

Tabelle 17

STATISTISCHE AUSWERTUNG DES VERGLEICHS MIT DNS-Na-SALZ

(Anwendung vor der Vergiftung)

ohne Anwendung d. Chauvenet'schen Krit. mit Anwendung d. Chauvenet'schen Kriter.

Versuche	n	mittl. Nekroserate %	+ S.d. -	n	mittl. Nekroserate %	+ S.d. -
Kontrolle-3	9	23,63	16,67	9	entfällt	entfällt
DNS-Na-Salz	11	22,15	16,24	11	-	-

VERGLEICH

P ohne Anwend.d. Chauv. Krit.		P mit Anwend.d. Chauv. Krit.	
Kontr. -3 : DNS-Na-Salz	> 0,05	-	-

Abb. 2 KONTROLLE-1
Tier Nr. 8



Es wurden die Ober- und Unterseiten der einzelnen Leberlappen gezeichnet. Die Nekrosefläche wurde schraffiert. In die betreffenden Lappen eingezeichnet. Die Zahl außerhalb der Leberlappen gibt die Gesamtoberfläche an. Die Zahl innerhalb der Leberlappen betrifft die Nekrosefläche.

Abb. 3 Behandlung mit DNS (Kalb)
Tier Nr. 5



Abb. 4 Behandlung mit DNS-Hydrolysat (Kalb)
Tier Nr. 5

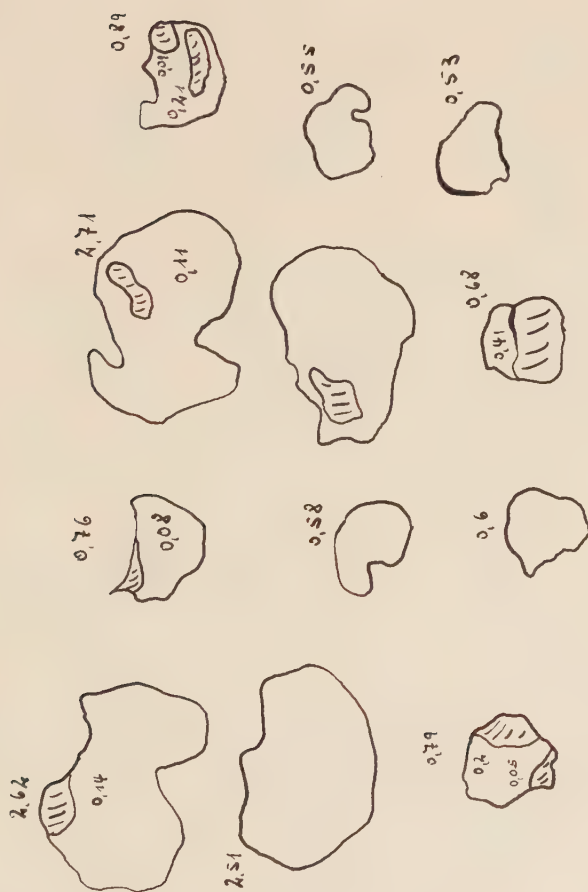


Abb. 5 Behandlung mit DNS (Ratte)
Tier Nr. 12



Abb. 6 KONTROLLE-2
Tier Nr. 1



Abb. 7 Behandlung mit DNS-Hydrolysat (Ratte)
Tier Nr. 10



Abb. 8 Behandlung mit DNS-Na-Salz (Nachbehandlung)
Tier Nr. 8

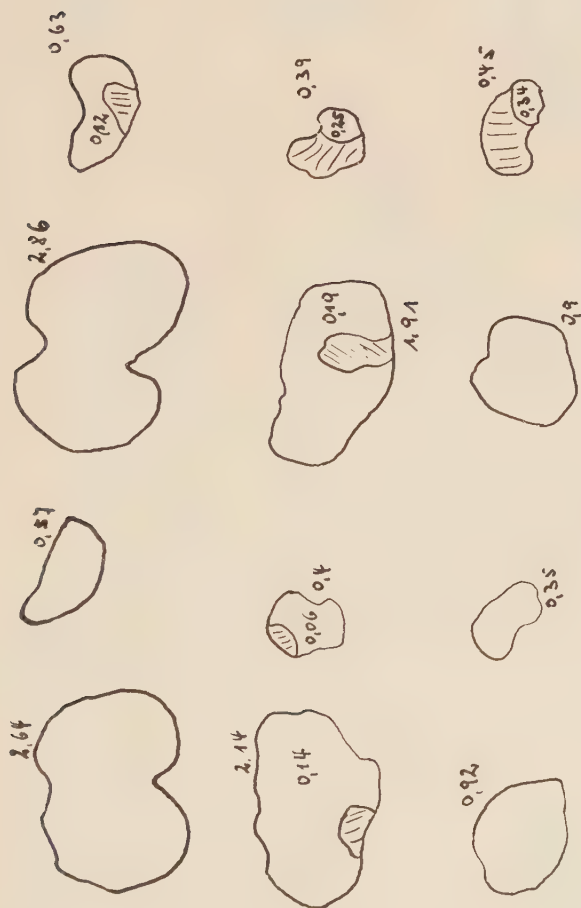


Abb. 9 KONTROLLE-3
Tier Nr. 6

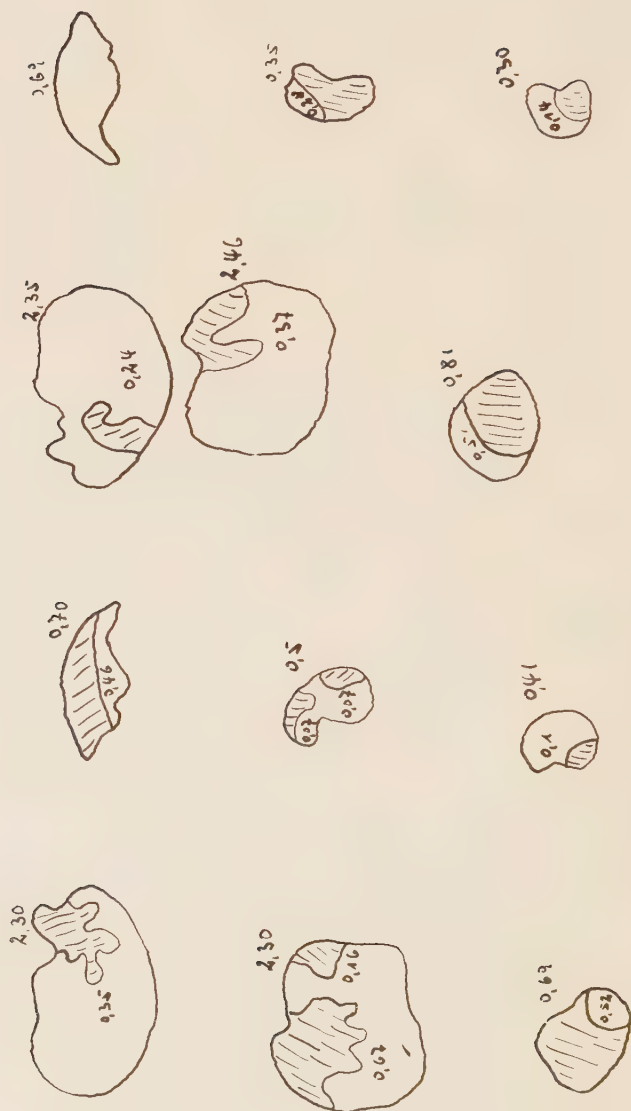


Abb.10 Behandlung mit DNS-Na-Salz (vor der Intoxikation)
Tier Nr.7



IV.

ERGEBNISSE

Die statistische Auswertung der Versuchsgruppen erfolgte mit Hilfe des Student-Testes unter Verwendung des Chauvenet'schen Kriteriums.

Die Ergebnisse der einzelnen Kollektive sind in den Tabellen 7 bis 15 wiedergegeben.

Die Tabellen 16 bis 17 enthalten die statistischen Berechnungen.

Aus den Tabellen 7 bis 15 ist zu entnehmen, daß bei allen Kollektiven gelegentlich einzelne Tiere vor Versuchsende eingegangen sind. Darüber hinaus fällt auf, daß einzelne Tiere überhaupt keine Nekrosfelder aufweisen. Diese Erscheinung ist bekannt. Dadurch vergrößert sich natürlich die Streuung des arithmetischen Mittelwertes.

Eine Übersicht ist in Tabelle 16 bis 17 wiedergegeben. Daraus ergibt sich sehr deutlich, daß die mittleren Nekroseraten unter Gaben von DNS und deren Hydrolysaten kleiner sind als die der entsprechenden Kontrollen. Allerdings ist die Streuung meist sehr hoch. Im Hinblick auf die Fehlerbreite und die verhältnismäßig kleinen Kollektive, dürfte es nach allgemeiner Gepflogenheit statthaft sein, eine Wahrscheinlichkeit von 5% für die Zufallsbedingtheit der Differenzen zwischen Kontroll- und Versuchskollektiven als Kriterium für die Signifikanz zu wählen. Unter dieser Voraussetzung ist die kleinere Nekroserate von fast allen Versuchskollektiven gegenüber den entsprechenden Kontrollen statistisch beweisend. Darüber hinaus kann gesagt werden, daß diese Ergebnisse nach Anwendung des Chauvenet'schen Kriteriums noch deutlicher zum Vorschein kommen.

Demgegenüber hat das DNS-Na-Salz bei der Vorbehandlung keinen Effekt.

Die Unterschiede der mittleren Nekroserate zwischen den einzelnen Versuchskollektiven sind wegen der Streuung zu klein, um statistisch beweisend zu sein.

1) Kontrolle-1 = 15 Tiere (s. Tabelle 7 und Abb.2)

Den Tieren wurde 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung jeweils 1 ml physiol. NaCl injiziert.

Innerhalb der ersten 12 Stunden verendeten zwei Tiere. Diese wurden seziert. Der Magen war mit einer dunklen, nach Allylalkohol riechenden Flüssigkeit gefüllt. An der Leber waren makroskopisch keine Nekrosen festzustellen, jedoch erschien sie etwas aufgequollen. Für eine Oesophagusverletzung fanden wir keinen Anhalt. Die überlebenden 13 Tiere wurden nach 46 Stunden getötet. Die Lebern zeigten weiße bis weiß-grün-rötliche, gutbegrenzte Nekrosfelder.

Die Ausdehnung der Nekrosen bei den einzelnen Tieren war recht unterschiedlich. Die Durchschnittsnekrose betrug 26,05%.

2) Behandlung mit DNS (Kalb) = 15 Tiere (s. Tab.8 u. Abb.3)
Die Tiere dieser Gruppe wurden 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung mit jeweils 1 ml DNS-Kalbsextrakt behandelt. Innerhalb der ersten 12 Stunden verendeten 3 Tiere. Ihre Mägen waren mit einer dunklen, nach Allylalkohol riechenden Flüssigkeit gefüllt. Die Lebern zeigten makroskopisch keine Nekrosen, doch erschienen sie verschwommen und aufgequollen. Eine Oesophagusverletzung wurde nicht gefunden.

Die Lebern der überlebenden Tiere zeigten wieder gutabgegrenzte Nekrosefelder von weißer bis weißlich-grün-rötlicher Farbe. Zwei Tiere hatte eine fettige Degeneration der Leber. Ein Tier zeigte einen starken Ikterus.

Die Nekrosenwerte waren eindeutig niedriger als bei den Kontrolltieren der Gruppe 1).

Der durchschnittliche Nekrosewert betrug 11,55%, Vergleich K_1 : DNS (K) = $P = <0,05$ ($>0,02$) nach Chauvenet.

3) Behandlung mit DNS-Hydrolys. (Kalb) = 15 Tiere (s. Tab.9 u. Abb.4)

Die Tiere dieser Gruppe wurden 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung mit jeweils 1 ml DNS-Hydrolys. (Kalb) behandelt. Alle Ratten überlebten die ersten 12 Stunden. Die Tiere machten einen munteren Eindruck. Keines schien unter einer Schockwirkung zu stehen. Nach 24 Stunden waren jedoch zwei Tiere verendet. Ihre Mägen und Lebern zeigten die oben beschriebenen Befunde. (s. Gruppe 1) und 2)). Eine Oesophagusverletzung lag nicht vor.

Die Lebern der überlebenden Tiere wiesen weiße, weiß-grünlich-rötliche gutabgegrenzte Nekrosen auf. Ein Tier hatte einen Ikterus. Die Nekrosen waren wieder sehr niedrig gegenüber den Kontrolltieren. Der durchschnittliche Nekrosewert betrug 11,49%. Vergl. K_1 : DNS-Hydrolys. (K) = $P = <0,001$ nach Chauvenet.

4) Behandlung mit DNS (Ratte) = 15 Tiere (s. Tab.10 u. Abb.5)

Die Tiere wurden 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung mit jeweils 1 ml DNS (Ratte) behandelt. In den ersten 12 Stunden verendete eine Ratte. Bei der Sektion ergaben sich die oben angeführten Befunde (siehe Gruppe 1) und 2)). Der Oesophagus war unverletzt. Die Lebern der überlebenden Tiere zeigten wiederum gutabgegrenzte weiße, weiß-grünlich-rötliche Nekrosefelder. Ein Tier hatte einen sehr starken Ikterus. Der mittlere Nekrosewert betrug

14,32%. Vergleich K_1 : DNS (Ratte) =
 $P = < 0,01$ ($> 0,001$) nach Chauvenet.

5) Kontrolle-2 = 15 Tiere (s. Tab.11 u. Abb.6)

Mit den Tieren dieser Gruppe wurde erneut eine Kontrolle angestellt. Die Tiere erhielten 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung jeweils 1 ml physiol. NaCl. Zwei Tiere verendeten in den ersten 12 Stunden und boten bei der Sektion das übliche Bild (s. Gruppe 1) und 2)). Der Oesophagus war nicht verletzt. Die Lebern der überlebenden Tiere zeigten gleichmäßige und gut abgrenzbare Nekrosefelder. Der durchschnittliche Nekrosewert betrug 19,18%.

Mit dieser Kontrolle wurden die Gruppen 6) und 7) statistisch verglichen.

6) Behandlung mit DNS-Hydrolysat (Ratte) = 15 Tiere
(s. Tab.12 und Abb.7)

Diese Tiere wurden 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung mit jeweils 1 ml DNS-Hydrolysat (Ratte) behandelt. Am ersten Tage machten alle Ratten einen munteren Eindruck. Nach 24 Stunden war jedoch eine Ratte verendet. (Sektionsbefund wie bei Gruppe 1) und 2)). Die Lebern der übrigen Tiere zeigten gut abgegrenzte, weiße, weiß-grün-rötliche Nekrosefelder. Ihre Ausdehnung war etwas größer als bei den vorherigen Versuchsgruppen. Der mittlere Nekrosewert betrug 17,39%. Vergleich K_2 : DNS-Hydrolysat (Ratte) =

$P = > 0,05$ ohne Chauvenet.

7) Behandlung mit DNS-Na-Salz = 15 Tiere
(s. Tab.13 u. Abb.8)

Diese Tiere wurden 12, 24 und 36 Stunden nach der Vergiftung mit jeweils 1 ml DNS-Na-Salz behandelt. Innerhalb der ersten 12 Stunden starb ein Tier, die anderen machten einen äußerst munteren Eindruck. Bei dem verendeten Tier wurden die üblichen Feststellungen gemacht (siehe Gruppe 1) und 2)). Die Lebern der überlebenden Tiere zeigten überraschend wenig Nekrosen. Drei Tiere hatten überhaupt keine Nekrosen. Diese Lebern sahen jedoch nach einer Fettleber aus. Der mittleren Nekrosewert betrug 7,29%. Vergl. K_2 : DNS-Na-Salz =

$P = < 0,01$ ($> 0,001$) nach Chauvenet.

8) Kontrolle-3 = 15 Tiere (s. Tab.14 u. Abb.9)

Mit diesen Tieren wurde eine eigene Kontrolle zur Versuchsgruppe 9) durchgeführt. Die Tiere erhielten 12 Stunden vor der Vergiftung 1 ml physiol. NaCl. Innerhalb von 36 Stunden nach der Vergiftung starben 6 Tiere, deren Befunde bei der Sektion dem üblichen Bild entsprachen (siehe Gruppe 1) und 2)). Die Lebern der überlebenden Tiere boten sehr schöne Nekrosen von der üblichen Farbe. Der mittlere Nekrosewert betrug 23,63%.

9) Behandlung mit DNS-Na-Salz = 15 Tiere (s. Tab.15 u. Abb.10)

Die Tiere dieser Gruppe erhielten 12 Stunden vor der Intoxikation mit Allylalkohol 1 ml DNS-Na-Salz. Vier Tiere verendeten in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung. Ihre Mägen und Lebern zeigten die oben beschriebenen Befunde (s. Gruppe 1) und 2)). Der Oesophagus war unverletzt. Bei den übrigen Tieren zeigten die Lebern gut abgegrenzte Nekrosefelder in der bekannten Farbe. Der durchschnittliche Nekrosewert betrug 22,15%. Vergl. K_3 : DNS-Na-Salz. $P = > 0,05$ ohne Chauvenet.

V.

DISKUSSION

Die Versuche ergaben, daß Gaben von DNS aus Lebern derselben Tierart ebenso wie aus den Lebern einer anderen Tierart den Allylkoholschaden der Leber reduzieren, wenn diese selbsthergestellten Präparationen nach der Intoxikation gegeben wurden. Derselbe Effekt wurde beobachtet, wenn die alkalischen Hydrolysate dieser DNS-Präparationen verabreicht wurden.

Bei Verwendung eines käuflichen Na-Salzes einer DNS wurde eine Reduktion eines Allylkoholschadens nur dann beobachtet, wenn diese Substanz nach der Intoxikation mit Allylkohol im Abstand von 12, 24 und 36 Stunden gegeben wurde, nicht aber bei einer Applikation vor der Vergiftung.

Alle diese Ergebnisse wurden statistisch berechnet. Darüber hinaus wurde Sorge getragen, daß die Tiere unter möglichst genau gleichen Verhältnissen gehalten wurden. Es erwies sich z. B. als wichtig, die Tiere nach einem möglichst gleichen Gewicht auszusortieren.

Die flächenhafte Projektion der Schädigungsfelder und der Gesamtoberfläche der Leber birgt zwar ein technisches Fehlermoment, es zeigt sich aber, daß man diesen Fehler durchaus in die statistische Ausrechnung eingehen lassen kann, wenn man im Gegensatz zu Eger (16-17) die Auswertung unter Heranziehung des prozentualen Anteils der Nekrosefläche an der Gesamtoberfläche der Leber durchführt. Eger hatte nur die am meisten betroffene Seite des Leberlappens ausgewertet und in ein feststehendes Leberschema eingetragen.

VI.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der Bedeutung der DNS sowie von Purinen und Pyrimidinen in der Mikrobiologie - auf dem Gebiet der Transformationsforschung - wurde der Einfluß der DNS auf den Allylkoholschaden der Leber untersucht.

Die Versuche ergaben eine Reduktion der Schädigungsfelder, d. h. eine Verminderung der Nekroseraten, wenn man verschiedene, selbsthergestellte DNS-Präparationen sowie deren alkalische Hydrolysate nach erfolgter Allylkoholschädigung verabreichte.

VII.

LITERATUR

1. Adlercreutz: zit. Siede u. Walther (57)
Nord. Mediz. 48 (1952) S.1634; 50 (1953) S.944
2. Bauer, R.:
Wiener Z. inn. Medizin 30 (1949) S.297
3. Beckmann, K.:
Handb. d. inn. Medizin, 4. Aufl. Bd. 3/2 Berlin-Göttingen-Heidelberg,
Springer 1952
4. Beckmann, K.:
Die Leberkrankheiten, Georg Thieme Verl. Stuttgart (1957) S.172
5. Beckmann, K.; H. Brügel u. D. P. Mertz:
Dtsch. med. Wschr. 15 (1956) S.573
6. Beckmann, K.:
Dtsch. med. Wschr. (1955) S.230
7. v. Bergmann, G.:
Dtsch. med. Wschr. (1931) S.1965
8. Bergström, S. A. et al.: zit. Beckmann, Brügel u. Mertz (5)
J. Biol. Chem. Baltimore 172 (1949) S.495
9. Broicher, H.:
Dtsch. Arch. klin. Mediz. 201 (1954) S.361
10. Brown, G. B.:
J. Cellul. Comp. Physiol. Philadelphia 38 (1951) S.121
11. Brown, G. B.:
Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol. 13 (1948) S.48
12. Burri, M.:
Experientia Basel 9 (1953) S.385
13. Chargaff, E. and Zamenhof, F.:
J. Biol. Chem. 173 (1948) S.327
14. Del Greco, F. e P. Montenero:
Gazz. internaz. med. chir. 54 Nr.10 (1950)
15. Drill u. Hall: zit. Beckmann, Brügel u. Mertz (5)
Amer. J. med. Sc. 219 (1950) S.197
16. Eger, W.:
Virchows Archiv 328 (1956) S.536
17. Eger, W.:
Ärztl. Forschg. (1954) S.517;
u. Acta hepatol. (1955) H.3/4 - 1/57

18. Eisenmenger, W. J. :
J. Labor. a. Clin. Med. (1949) S.34
19. Falkner, R., M. Hammarschmidt, A. Neumayer :
Wien.klin. Wschr. 41 (1954) S.779
20. Fürst, S. S., G. B. Brown :
J. Biol. Chem. Baltimore 191 (1951) S.239
21. Gilbert u. Carnot : zit. Noelle (47)
C.r. Soc. Biol. 48 (1896) S.934
22. Gillissen, G. :
Naturwiss. 12 (1958) S.297
23. Gillissen, G. u. Gillissen, J. :
Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und exp. Therapie
Bd.33 (1960) S.128
24. Görges, T. H. u. Franzen : zit. Beckmann, Brügel u. Mertz (5)
Münch.med. Wschr. (1954) S.614
25. Gohr u. Görges : zit. Beckmann, Brügel u. Mertz (5)
Z.inn. Med. 8 (1953) S.1073
26. Hamarsten, E. u. P. Reichard :
Acta chem. Scand. 4 (1950) S.711
27. Jasinski, B. :
Schweiz.med. Wschr. 83 (1953) S.112
28. Jørgensen, G. :
Ärztl. Wschr. 9 (1954) S.35
29. Kalk, H. :
Cirrhose u. Narbenleber, Stuttg. : Verl. Ferd. Enke (1954)
30. Kalk, H. u. Wildhirt :
Helvet.med. Acta 19 (1952) S.259
31. Kalk, H. :
Therapiewoche, Karlsruhe 4 (1954) S.79
32. Kalk, H. u. E. Wildhirt :
Dtsch.med. Wschr. (1952) S.1390
33. Kalk, H. :
Die Therapiewoche 4 (1953/54) S.81
34. Knedel, M. :
Materia med. Nordm. 3 (1951) S.73
35. Kühn, H. A. u. K. Mehnert :
Münch.med. Wschr. (1954) S.617
36. Labby, D., R. Shank a. Chr. Hoagland and H. Kunkel :
J. Amer. med. Assoc. 133 (1947) S.1181

37. Lang, K. :
Angewandte Chemie 65 (1953) S.409
38. Lang, K. u. G. Siebert :
In Flaschenträger-Lehnartz, Physiol.Chem. ein Lehr- und Handbuch,
Bd.II, S.1064 ff, Berlin: Springer 1954
39. Lang, K. u. G. Siebert :
In Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch d. Physiol.u.pathol.-chem.
Analyse, Bd.II, Teil 2, S.537, Berlin: Springer 1955
40. Lasch, F. :
Gastroenterologia Basel (1954) S.270
41. Laudahn, G. u. C. J. Lüders :
Virchows Archiv Bd.329 (1957) S.581
42. Laudahn, G. u. C. J. Lüders :
Ärztl.Forschung 10 (1956) S.513
43. Lettré, H., F.K. Hemprich u. B. Spirig :
Z.Krebsforsch. 59 (1953) S.64
44. Lettré, H. :
Naturwiss. 40 (1953) S.25
45. Lettré, H. u. K. Thom :
Naturwiss. 41 (1954) S.144
46. Morrison, L. M. :
Gastroenterology 15 (1947) S.119
47. Noelle, R. :
Dtsch.med.Wschr. (1953) S.1331
48. Ralli, E. u.Mitarb.: zit. Siede u. Walther &57)
Medicine 28 (1949) S.301
49. Rasbach, K. :
Med. Wschr. Stuttg. 9 (1955) S.232
50. Reichard, P. :
J. Biol. Chem. Baltimore 179 (1949) S.773
51. Reichard, P. :
Acta chem. Scand. 3 (1949) S.422
52. Schäffer, P. :
An. Inst. Pasteur 91 (1956) S.192
53. Schwietzer, C. H. :
Die Therapiewoche 4 (1953/54) S.337
54. Schwietzer, C. H. :
Verhandl.d.dtsch.Ges.inn.Med. (1953) S.311

55. Schwietzer, C. H. :
Die Therapiewoche 4 (1953/54) S.569
56. Schwietzer, C. H. :
Dtsch.med.J. 5 (1954) S.424
57. Siede, W. u. B. Walther:
Dtsch.Archiv klin.Med. 202 (1955) S.634
58. Siede, W. :
Fortschritte der Medizin (1956) 74, 16, S.403
59. Stille, G. u. H. P. Wachter:
Acta hepatolog. (1953) H.I/1
60. Stille, G. u. H. P. Wachter:
Ärztl. Wschr. 9 (1954) S.129
61. Stille, G. u. H. P. Wachter:
Ztrbl.exp.Med. 122 (1953) S.199
62. Stille, G. :
Acta hepatolog. 3 (1955) H. 9/10
63. Thamm, C., M. E. Hodes and E. Chargaff:
J. Biol. Chem. 195 (1952) S.49
64. Wachter, H. P. u. G. Stille:
Arch.exp.Path.u.Pharm. 218 (1953) S.355

LEBENS LAUF

Am 21. März 1935 wurde ich als Sohn des Handwerkermeisters Josef Schmitz und seiner Ehefrau Rosa, geb. Busch, in Grevenbroich geboren.

Bis 1948 besuchte ich in Grevenbroich die Volksschule. Von 1948 bis 1956 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Neuss.

Zum Sommersemester 1956 begann ich das Medizinstudium in München. 1959 wechselte ich zur Universität in Mainz, wo ich auch das Medizinische Staatsexamen erfolgreich bestand.



